

Booster le passage cérébral des inhibiteurs de tyrosine kinase

Dans un article publié dans le *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, les chercheurs de l'unité BioMaps (Université Paris-Saclay/Inserm/CNRS/CEA) au Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay) et de l'université de Vienne (Autriche), ont mis au point et validé par l'imagerie une approche pharmacologique envisageable chez l'Homme pour augmenter le passage cérébral de thérapies ciblées.

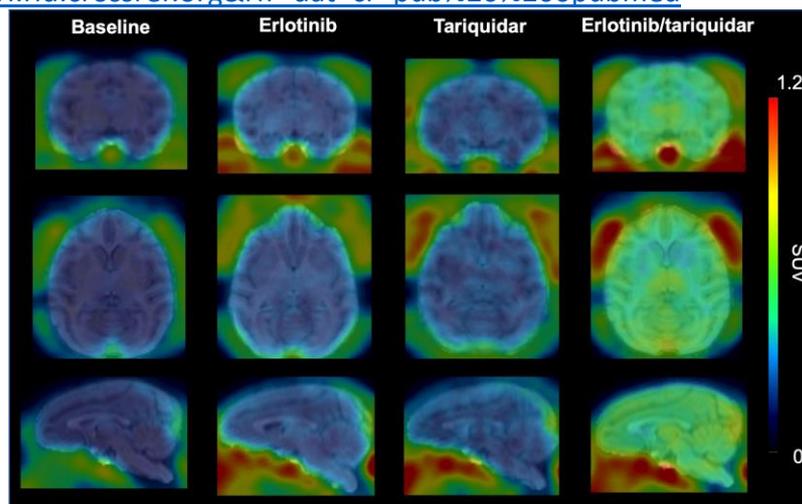
Le ciblage moléculaire des lésions cancéreuses du système nerveux central se heurte au faible passage cérébral des médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) comme l'erlotinib. La plupart des ITK sont reconnus par deux transporteurs d'efflux, la P-gp et la BCRP, qui limitent considérablement le franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE), quelle que soit son état d'intégrité physique. L'inhibition ou la répression de l'un ou l'autre de ces transporteurs n'est pas suffisante : seule l'inhibition totale de l'activité des deux transporteurs d'efflux permet d'augmenter le passage cérébral de l'erlotinib.

Le radiomarquage de l'erlotinib au carbone-11 (^{11}C -erlotinib) pour l'imagerie pharmacocinétique TEP (tomographie par émission de positons) permet d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies d'optimisation du passage cérébral de cet ITK chez l'animal puis chez l'Homme. L'inhibition pharmacologique totale de la P-gp seule, obtenue avec une perfusion de tariquidar, n'a pas permis d'augmenter le passage cérébral du ^{11}C -erlotinib chez l'Homme. Une saturation très partielle de l'efflux du ^{11}C -erlotinib a été observée en administrant de fortes doses d'erlotinib (*pulse dose*) dont la tolérance chez l'Homme a été vérifiée. Les chercheurs ont montré que la combinaison du tariquidar avec de fortes doses d'erlotinib permet de « booster » le passage cérébral de l'erlotinib grâce à l'inhibition totale du transport d'efflux. Validée grâce à la pharmaco-imagerie TEP, la tolérance et l'efficacité thérapeutique de cette stratégie d'optimisation pharmacocinétique doit maintenant être évaluée.

Contact : nicolas.tournier@cea.fr

Lien vers l'article :

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X20965500?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed



Images TEP-IRM de la distribution cérébrale du ^{11}C -erlotinib chez le primate non-humain. Le tariquidar et de fortes doses d'erlotinib n'augmentent pas significativement l'exposition cérébrale du ^{11}C -erlotinib, leur combinaison le permet.